



FACULDADE DE  
**MEDICINA**  
LISBOA

Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa

Mestrado Integrado em Medicina

Ano Letivo 2015-2016

## **Trabalho Final de Mestrado**

6º Ano

*Caso Clínico*

---

### **Tuberculose Peritoneal:**

Um desafio diagnóstico.

Ana Carlota Feu Dias Ferreira Moutinho

Nº 12771

**Orientadora:** Professora Doutora Helena Cortez-Pinto

Clínica Universitária de Gastroenterologia

Lisboa, 2016

## RESUMO

Homem de 35 anos de idade, com história de alcoolismo, toxicodependência, coinfeção VHC/VIH e cirrose hepática. Em 2014, o doente teve três internamentos caracterizados pela presença de ascite e febre de etiologia desconhecida. O líquido ascítico demonstrava um predomínio linfocitário e o gradiente sero-ascítico de albumina (GASA) era superior a 1,1 g/dl. No presente internamento, todas as culturas bacteriológicas do líquido ascítico revelaram-se negativas contudo, dada a baixa sensibilidade deste método de diagnóstico, optou-se por prosseguir a investigação diagnóstica. De facto, verificou-se um valor de ADA sérico de 130 U/l e no líquido ascítico de 48,8 U/l, bem como um teste IGRA positivo. Tais resultados, associados a um quadro clínico sugestivo, suportaram o diagnóstico presuntivo de tuberculose peritoneal e a instituição de terapêutica antibacilar empírica, mesmo na ausência de isolamento do *M. tuberculosis*. Dada a evolução clínica favorável do doente após o início da terapêutica, foi possível estabelecer o diagnóstico definitivo de tuberculose peritoneal.

Neste Caso Clínico é discutida a apresentação clínica e as dificuldades no diagnóstico da tuberculose peritoneal, revendo as características principais desta patologia.

## Abstract

This case study reports a 35-year-old man, with previous history of alcoholism, drug addiction, HIV/HVC co-infection and liver cirrhosis. In 2014, the patient was hospitalized three times with ascites and fever of unknown origin. The ascitic fluid analysis revealed lymphocytic predominance with a GASA value higher than 1.1 g/dl. In the present hospitalization, all ascitic fluid bacterial cultures were negative however, given the low sensitivity of this diagnostic method, the diagnostic investigation continued. Presently, it was documented a serum ADA value of 130 U/l and an ascitic fluid ADA value of 48.8 U/l, as well as a positive IGRAs test. These results, along with the clinical findings, pointed towards a presumptive diagnosis of peritoneal tuberculosis and lead to the empiric administration of antituberculous chemotherapy, even in the absence of *M. tuberculosis* isolates. Given the positive clinical response of the patient after the onset of therapeutic, the definitive diagnosis of peritoneal tuberculosis could be established.

In this case report, the clinical presentation and diagnosis difficulties of peritoneal tuberculosis are discussed, reviewing the main features of this disease.

## Índice

Abreviaturas .....	5
1. Introdução .....	6
2. Caso Clínico.....	7
3. Discussão .....	10
4. Agradecimentos .....	16
5. Bibliografia .....	16

## Abreviaturas

- ADA – Adenosina deaminase
- BK – Bacilo de Koch
- bpm – batimentos por minuto
- cpm – ciclos por minuto
- GASA – Gradiente sero-ascítico de albumina
- Hb – Hemoglobina
- HSM – Hospital de Santa Maria
- IFN- $\gamma$  – Interferão Gama
- IGRA – Interferon Gamma Release Assay
- IRC – Insuficiência Renal Crônica
- IV – Intravenosa
- LDH – Lactato desidrogenase
- *M. tuberculosis* – *Mycobacterium tuberculosis*
- PBE – Peritonite Bacteriana Espontânea
- PCR – Proteína C Reactiva
- PCR – Polimerase Chain Reaction
- PMN – Polimorfonucleares
- SIDA – Síndrome da Imunodeficiência Humana Adquirida
- TC – Tomografia Computadorizada
- UCE – Unidades de Concentrado Eritrocitário
- UMAs – Unidades Maço-Ano
- VGM – Volume Globular Médio
- VHC – Vírus da Hepatite C
- VIH – Vírus da Imunodeficiência Humana
- VS – Velocidade de Sedimentação

## 1. Introdução

O peritoneu é um dos locais extrapulmonares mais frequentemente afetados pela infecção por tuberculose.<sup>1</sup> Descrita pela primeira vez em 1843, a tuberculose peritoneal ocorre devido ao crescimento do Bacilo de Koch no peritoneu<sup>2</sup>, habitualmente após a sua disseminação hematogénica secundária a partir de um foco pulmonar.<sup>1</sup> Trata-se de um tipo de tuberculose abdominal que pode ocorrer de três maneiras distintas: *wet type* com ascite, *dry type* com aderências e *fibrotic type* com espessamento do epíploon e ascite loculada.<sup>3</sup>

A introdução de terapêutica antibacilar e a melhoria das condições socioeconómicas permitiram uma redução de todas as formas de tuberculose, incluindo da tuberculose peritoneal.<sup>1</sup> Em Portugal tem-se assistido a uma diminuição da incidência de tuberculose, todavia os distritos do Porto, Lisboa e Setúbal apresentam ainda uma incidência intermédia (> 20 e <50 casos/100000 habitantes).<sup>4</sup> Alguns fatores podem contribuir para um aumento dos casos de tuberculose em países onde esta é pouco comum, nomeadamente o aumento da migração populacional, a utilização de terapêuticas imunossupressoras potentes e a epidemia da SIDA.<sup>1</sup>

A incidência de tuberculose peritoneal é significativamente maior nos doentes com cirrose hepática, comparativamente a indivíduos saudáveis, e pensa-se que a cirrose constitua, por si só, um dos fatores de risco para a infecção por tuberculose.<sup>5</sup> A doença hepática alcoólica está igualmente associada a uma incidência aumentada de tuberculose peritoneal, principalmente nos países ocidentais. Outros dois grupos com um risco aumentado de desenvolver esta patologia são os doentes com IRC a realizar diálise peritoneal e os doentes com infeção VIH.<sup>1</sup>

A tuberculose peritoneal é uma doença relativamente rara e não apresenta sintomas específicos.<sup>5</sup> O seu diagnóstico é difícil e mantém-se um autêntico desafio devido à sua natureza insidiosa, à variabilidade de apresentações possíveis e às limitações dos testes de diagnóstico disponíveis. É uma patologia que deverá ser sempre considerada no diagnóstico diferencial de doentes com ascite linfocítica de causa desconhecida, bem como daqueles com GASA inferior a 1,1 g/dl.<sup>1</sup> Apesar dos diversos exames complementares de diagnóstico existentes, o isolamento do *M. tuberculosis*

através da cultura do líquido ascítico ou o exame histológico de biópsia peritoneal, idealmente realizada por laparoscopia, mantêm-se os exames de escolha.<sup>2;6;7;8</sup>

Por fim, é de referir que com a introdução de terapêutica antibacilar eficaz, o prognóstico desta patologia passou a depender essencialmente da precocidade do seu diagnóstico.<sup>9;10</sup>

Este trabalho tem como objetivo a análise de um caso real de tuberculose peritoneal, bem como a revisão da literatura existente de forma a estabelecer o perfil clínico e epidemiológico destes doentes e os melhores meios disponíveis para o seu diagnóstico.

## **2. Caso Clínico**

N.F.B.P., sexo masculino, 35 anos, caucasiano, desempregado e autónomo para as atividades do quotidiano. Como antecedentes de relevo destacam-se alcoolismo, tabagismo ativo (60 UMAs), toxicodependência até há doze anos (com consumo de cocaína e heroína), coinfeção VIH (última contagem com CD4<sup>+</sup> 56,7 células/mm<sup>3</sup>) /VHC (genótipo 3a; carga viral 2008000 UI/ml), conhecida desde 2003 e sem qualquer acompanhamento médico ou tratamento desde então. O doente tem o diagnóstico de cirrose hepática, de presumível etiologia alcoólica e viral, desde Maio de 2014. Apresenta dois internamentos prévios, ambos em 2014, devido a episódios de descompensação da doença hepática crónica.

De salientar que, na semana anterior ao atual internamento, o doente referiu um episódio de hemorragia digestiva alta por rotura de varizes esofágicas, tendo ficado internado durante uma semana na Unidade de Hepatologia do HSM. Nessa altura, o doente apresentava também um quadro de retenção hidrossalina, com ascite e edema periférico, e febre de origem indeterminada. Foi efetuada uma paracentese e a análise citológica do líquido ascítico demonstrou a presença de 2627 células, com 25% de PMN, assumindo-se a possibilidade de PBE. Por esse motivo, o doente realizou ceftriaxona durante quatro dias, tendo esta sido posteriormente substituída por meropenem, por ausência de resposta clínica. Este foi igualmente suspenso ao fim de quatro dias pelo mesmo motivo. Desta forma, optou-se pela administração de

indometacina, à qual se seguiu a resolução do quadro febril. Por se encontrar clinicamente estável, apirético e com melhoria do quadro de retenção hidrossalina, o doente teve alta hospitalar.

Uma semana após a alta, o doente regressou ao HSM devido a um agravamento da ascite e do edema dos membros inferiores. Clinicamente apresentava-se calmo, vigil, colaborante e orientado, com uma pressão arterial de 119/76 mmHg, uma frequência cardíaca de 120 bpm e uma temperatura timpânica de 36,4°C. A frequência respiratória era de 16 cpm e a auscultação cardiopulmonar não apresentava quaisquer alterações de relevo. O exame abdominal revelou a presença de ascite exuberante, com ausência de dor à palpação superficial e profunda e sem defesa. Para além disso, era evidente um edema bilateral dos membros inferiores que se estendia até metade das coxas, apresentando um sinal de godet ++++. Analiticamente, o doente exibia uma anemia microcítica, com Hb 5,8g/dl e VGM 77,5 fL, contagem plaquetária dentro dos valores de referência, leucopénia (2550/ $\mu$ l leucócitos, com 78,1% neutrófilos e 8,3% linfócitos), INR 1,51, aPTT 30,3/29, PCR 3,6 mg/dl, AST 60 U/l, ALT 40 U/l,  $\gamma$ GT 118 U/l, LDH 401 U/l, amilase 182 U/l, proteínas totais 6,6 g/dl e albumina de 2,5 g/dl. O doente não apresentava alterações eletrolíticas nem da função renal. A entubação nasogástrica não evidenciou a presença de sangue e o doente foi hemo-transfundido com 2 UCE.

Com o intuito de se esclarecer a etiologia da ascite, no primeiro dia de internamento (D1) foi realizada uma paracentese na qual foram retirados 7,5 L de líquido ascítico, encontrando-se este ligeiramente turvo e de cor amarelada. A análise do líquido ascítico foi interpretada como tendo critérios de PBE ( $> 250$  PMN), apesar das 1150 células de predomínio mononuclear (65,7%). A pesquisa de células neoplásicas no líquido ascítico revelou-se negativa. Assim sendo, o doente iniciou antibioticoterapia endovenosa com cefotaxima, 2g, 8/8h. Foi ainda realizada uma radiografia de tórax que não apresentava alterações de relevo.

A D4, o doente iniciou quadro de febre (temperatura máxima de 39,1°C) vespertina e que cedia ao paracetamol. Não apresentava outra sintomatologia sistémica e verificou-se um ligeiro aumento dos parâmetros inflamatórios (PCR de 6,94mg/dl). Foi realizada uma nova paracentese, cujo líquido ascítico se encontrava turvo e continha 1179/ $\mu$ l células nucleadas, das quais 26% eram neutrófilos e 28% linfócitos. A albumina no líquido ascítico era de 1,1 g/dl e a albumina sérica era de 3,2g/dl, perfazendo um gradiente sero-ascítico (GASA) de 2,1 g/dl. Dada a ausência de melhoria sintomática, a cefotaxima foi interrompida e o doente iniciou meropenem, IV, 1g, 8/8h.



A D6, o doente permanecia febril e com ascite, tendo sido realizada uma nova paracentese diagnóstica e evacuadora (4 L). Nesta, o líquido ascítico surgiu ligeiramente turvo, com 1173/ $\mu$ l células nucleadas, das quais 35% eram neutrófilos e 30% linfócitos. A albumina no líquido ascítico era de 1,1g/dl e a albumina sérica 2,9g/dl, com GASA calculado de 1,8 g/dl. O exame bioquímico do líquido ascítico demonstrou a presença de proteínas totais 2,3g/dl, LDH 278 U/l, amilase 366 U/l, glicose 74 mg/dl, colesterol 26 mg/dl, triglicéridos 10 mg/dl e ADA 48,8 U/l. A citometria de fluxo do líquido ascítico demonstrou franco predomínio de linfócitos T (84,9%). Analiticamente constatou-se um valor de VS de 63mm, bem como persistência dos parâmetros inflamatórios elevados. Entretanto, os resultados das primeiras culturas efetuadas foram negativos. Repetiu-se a hemocultura e a cultura do líquido ascítico e fez-se pesquisa de BK no suco gástrico e teste IGRA.

A D8, perante a hipótese de tuberculose, o doente realiza TC pulmonar que revelou a presença de dois nódulos pulmonares não calcificados e não cavitados, registrando-se um aumento das suas dimensões comparativamente à última TC realizada há três meses atrás.

A D11, completados 7 dias de meropenem, o doente mantinha a febre e o quadro de retenção hidrossalina. Analiticamente, apresentava no sangue periférico 4480/ $\mu$ l leucócitos, com 80,3% de neutrófilos, PCR 7,11 mg/dl e ADA sérica de 130 U/l. O resultado das culturas surgiu novamente negativo, aguardando-se pelos restantes resultados. Dada a franca probabilidade de tuberculose peritoneal, o meropenem foi suspenso e o doente iniciou cotrimoxazol profilático.

A D17, o resultado do IGRA revelou-se positivo, ao contrário da pesquisa de BK e das culturas, cujo resultado foi negativo. Neste contexto, e perante a forte suspeita de tuberculose peritoneal, iniciou-se terapêutica antibacilar empírica com isoniazida, pirazinamida, rifampicina e etambutol. Posteriormente, o doente evoluiu favoravelmente com regressão da ascite e resolução do quadro febril, tendo alta clinicamente bem.

### 3. Discussão

Os pulmões são os órgãos mais frequentemente afetados pela infecção por tuberculose, apesar da disseminação da infecção poder ocorrer para qualquer parte do corpo e resultar em tuberculose extrapulmonar.<sup>11;12</sup> A tuberculose abdominal constitui o sexto tipo de tuberculose extrapulmonar mais frequente, podendo afetar qualquer região do trato gastrointestinal, peritoneu e sistema hepatobiliar.<sup>3;11</sup> A tuberculose peritoneal representa 1 a 2% de todas as possíveis localizações da infecção por tuberculose e 31 a 58% das diferentes formas de tuberculose abdominal.<sup>3</sup> Na ausência de tratamento atempado a sua taxa de mortalidade pode ultrapassar os 50%.<sup>6;13;14</sup> Ambos os sexos são afetados de forma semelhante e a doença atinge predominantemente indivíduos entre os 35 e os 45 anos.<sup>1</sup>

Estamos perante um doente com antecedentes de risco importantes no que toca ao desenvolvimento desta patologia, nomeadamente alcoolismo, infecção VIH e cirrose hepática, de presumível etiologia alcoólica e viral. De facto, o envolvimento peritoneal no decurso de uma infecção por tuberculose está frequentemente associado a cirrose, abuso de álcool e imunodeficiência.<sup>8</sup>

A infecção por VIH é, atualmente, de entre todos os fatores de risco conhecidos, o mais importante para o desenvolvimento de tuberculose. Estes doentes apresentam uma disfunção da resposta imunitária Th1, que constitui uma defesa crucial contra o *M. tuberculosis*. Por outro lado, estima-se que o envolvimento extrapulmonar da infecção por tuberculose ocorra em 10 a 15% dos doentes não infetados por VIH e entre 50 a 70% dos doentes infetados.<sup>3;15</sup> O doente apresentava um valor muito baixo de células CD4<sup>+</sup>, na ordem das 56,7 células/mm<sup>3</sup>, tendo Jones et al. concluído que quanto menor fosse o número de células CD4<sup>+</sup>, maior seria a incidência de tuberculose extrapulmonar nos doentes com infecção VIH, mostrando uma correlação inversa entre a incidência de tuberculose extrapulmonar e a contagem de linfócitos CD4<sup>+</sup>.<sup>16</sup>

Os doentes com cirrose hepática são provavelmente mais susceptíveis à infecção por tuberculose devido a uma disfunção do sistema imunitário.<sup>6;16</sup> Cho et al. demonstraram que os doentes com cirrose sofriam de tuberculose extrapulmonar mais frequentemente e com predomínio da tuberculose peritoneal.<sup>16</sup>

A doença hepática alcoólica é um outro fator de risco importante para o desenvolvimento de tuberculose peritoneal. Shakil et al. demonstraram que a ingestão

de álcool é um fator de risco presente em cerca 90% dos doentes com cirrose que desenvolveram tuberculose peritoneal. Contudo, o mecanismo responsável por este aumento de susceptibilidade permanece desconhecido.<sup>1</sup>

Na literatura são descritas três formas de tuberculose peritoneal: *wet type* com ascite; *dry type* com predomínio de aderências e empastamento abdominal; e *fibrotic type* com massas abdominais palpáveis que correspondem a espessamentos do epíploon e do mesentério com ascite loculada<sup>3;10</sup>. É de salientar que se trata de uma classificação com pouca relevância na prática clínica, acabando na realidade por existir sobreposição das várias formas com frequência.<sup>10</sup>

Em termos clínicos, no atual internamento o doente apresentou-se com um quadro de ascite refratária e edema periférico, surgindo a partir de D4 síndrome febril de origem indeterminada, que não resolveu com a antibioterapia efetuada (cefotaxima e meropenem). Já nos dois internamentos anteriores, ambos por episódios de descompensação de doença hepática crónica, se tinha verificado, entre outros sintomas, a presença de ascite e febre. Apesar das alterações laboratoriais não serem específicas e apresentarem baixo valor diagnóstico<sup>3;11</sup>, destaque para a velocidade de sedimentação, com um valor de 63mm neste doente, que se encontra constantemente aumentada nesta patologia. Tal como verificado neste caso, a tuberculose peritoneal é uma doença de carácter insidioso, cujos sintomas podem surgir num período que pode variar de algumas semanas a vários meses.<sup>1</sup> Isto, associado às inúmeras apresentações clínicas possíveis e à inespecificidade dos sintomas, explica a grande dificuldade por detrás do diagnóstico desta patologia.<sup>2;11</sup> Por outro lado, a presença de comorbilidades pode resultar em manifestações atípicas<sup>1</sup>, para além de que a tuberculose peritoneal afeta muitos doentes com cirrose hepática, que pode ser causa de ascite, o que afasta ainda mais a suspeita diagnóstica.<sup>8</sup> Dito isto, a grande problemática aqui subjacente reside na demora do diagnóstico e subsequente tratamento, considerados os principais responsáveis pela elevada taxa de mortalidade.<sup>9</sup> Um diagnóstico precoce é essencial, pois apesar de existir tratamento eficaz, a coexistência de malnutrição e compromisso do sistema imunitário pode conduzir a um pior prognóstico.<sup>8</sup> Os sintomas sistémicos são comuns, estando a febre baixa presente em cerca de 59% dos casos e fazendo-se habitualmente acompanhar por sudorese noturna. Outras manifestações sistémicas incluem perda de

peso, anorexia e mau estar geral. A ascite é o achado predominante e está presente em cerca de 73% dos doentes<sup>1</sup>, resultando da exsudação de fluido a partir dos tubérculos.<sup>5</sup>

Uma vez que a ascite é o sinal predominante desta patologia torna-se essencial o diagnóstico diferencial entre tuberculose peritoneal e outras patologias que se manifestam por ascite, tendo em consideração que a incidência relatada de tuberculose peritoneal como causa de ascite é de apenas 2%.<sup>1</sup> O método mais eficaz é a paracentese diagnóstica com análise do líquido ascítico.

À análise macroscópica, o líquido ascítico é amarelo citrino em 77 a 91% dos casos, apesar de poder ser ligeiramente turvo como no caso apresentado.<sup>2</sup>

A presença de ascite exsudativa é quase uma constante, sendo o conteúdo proteico do líquido ascítico habitualmente superior a 3g/dl.<sup>2,3</sup> Neste doente verificaram-se sempre valores inferiores a este, todavia a sensibilidade deste teste diminuiu significativamente (42-70%) quando a tuberculose peritoneal complica uma cirrose coexistente.<sup>1</sup>

A análise do líquido ascítico em D1 demonstrou a presença de 1150 células, com predomínio mononuclear (65,7%) e, de facto, a maioria dos doentes com tuberculose peritoneal apresenta entre 500 e 1500 leucócitos/mm<sup>3</sup>. Habitualmente existe predomínio linfocitário, contudo o diagnóstico não pode ser descartado aquando a presença de um líquido ascítico com predomínio neutrofílico.<sup>1</sup>

O exame citológico do líquido ascítico deve ser sempre realizado, de forma a pesquisar a presença de células neoplásicas sugerindo carcinomatose peritoneal, o principal diagnóstico diferencial da tuberculose peritoneal.<sup>2</sup>

Em relação ao exame bioquímico do líquido ascítico, o GASA é o melhor marcador no diagnóstico diferencial da ascite e corresponde à diferença entre a concentração de albumina no soro e no líquido ascítico, coletados no mesmo dia. Um valor igual ou superior a 1,1 g/dl está normalmente associado a hipertensão portal, com uma especificidade de 97%, ao passo que um valor inferior a 1,1 g/dl é encontrado em 100% dos casos de tuberculose peritoneal, na ausência de cirrose hepática. Em caso de cirrose hepática é a presença de hipertensão portal que determina o GASA, sendo assim expectável um GASA superior a 1,1g/dl, tal como o doente apresentou. Uma baixa concentração de glicose no líquido ascítico é relatada nalguns estudos, apesar de não existir evidência suficiente para suportar a sua determinação rotineira nos doentes com suspeita de tuberculose peritoneal. Alguns estudos concluíram que o valor da LDH se

encontrava elevado na tuberculose peritoneal, tendo o doente apresentado um valor de 278 U/l. Shakil et al. demonstraram que um valor de LDH superior a 90 U/l acarretava uma sensibilidade entre 77 e 90%, mas uma baixa especificidade (14%).<sup>1</sup> Kavitarati Dharwadkar et al. demonstraram que o nível de colesterol no líquido ascítico se encontra elevado nos doentes com tuberculose peritoneal, comparativamente com os doentes com ascite cirrótica. No estudo que fizeram, concluíram que o GASA é o melhor marcador para diferenciar entre ascite tuberculosa e ascite cirrótica, juntamente o *ratio* entre as proteínas totais do líquido ascítico e do plasma e o nível de colesterol no líquido ascítico. No entanto, ao contrário de outros estudos, concluíram que o gradiente de colesterol entre o soro e a ascite (GCSA) não é um bom marcador no diagnóstico diferencial entre estas duas etiologias de ascite.<sup>17</sup>

Em relação ao estudo microbiológico, devido à natureza paucibacilar da tuberculose peritoneal, o exame direto do líquido ascítico é positivo em apenas 3% dos casos.<sup>1;2;5</sup> A cultura do líquido ascítico é um dos métodos considerados como *gold standard* para o diagnóstico de tuberculose peritoneal.<sup>7</sup> Contudo, podem ser necessárias mais de 4 semanas para o crescimento do *M. tuberculosis* nos meios de cultura apropriados e a sua sensibilidade diagnóstica pode variar entre 43 e 83%.<sup>6;8;13</sup> Todas as culturas do líquido ascítico realizadas neste caso revelaram-se negativas, contudo dada a baixa sensibilidade deste método e perante a forte suspeita de tuberculose, optou-se por prosseguir com a investigação e iniciar terapêutica antibacilar mesmo sem o isolamento do *M. tuberculosis*.

O teste IGRA foi importante neste caso clínico porque, ao revelar-se positivo, suportou o diagnóstico de tuberculose peritoneal e contribuiu para a instituição de terapêutica antibacilar empírica. Este teste baseia-se no facto das células T, presentes numa amostra de sangue, produzirem IFN- $\gamma$  quando previamente sensibilizadas e incubadas com antígenos específicos do *M. tuberculosis* (ESAT-6;CFP-10;TB-antigen 7.7).<sup>18</sup> O IFN- $\gamma$  pode ser um marcador sensível e específico para o diagnóstico da tuberculose peritoneal, podendo contribuir para uma diferenciação entre ascite de causa tuberculosa e ascite não tuberculosa.<sup>19</sup> Todavia, uma vez que estes testes dependem da resposta imunitária, o seu desempenho pode estar comprometido em doentes imunocomprometidos.<sup>18</sup>

Recentemente, avanços nas técnicas de genética molecular permitiram uma nova forma de abordagem no diagnóstico de tuberculose através de sondas de ácidos nucleicos e PCR. A sequência de inserção IS6110 foi utilizada com grande sucesso em amostras clínicas como alvo para a amplificação por PCR.<sup>3</sup> O isolamento do *M. tuberculosis* através da amplificação génica por PCR é um teste rápido que permite obter resultados em 24 a 48 horas.<sup>2</sup> No que se refere ao diagnóstico de tuberculose, a PCR parece ser o exame ideal, com uma sensibilidade e especificidade relatadas de 94% e 88%, respetivamente. Assim sendo, este método pode constituir uma alternativa rápida e fiável para a identificação de ascite infecciosa, permitindo uma tomada de uma decisão mais célere relativamente às culturas microbiológicas.<sup>20</sup> No entanto, existem ainda algumas limitações na prática clínica que derivam do seu elevado custo,<sup>2</sup> para além da amplificação do DNA do *M. tuberculosis* nem sempre resultar de bacilos vivos, pelo que o seu resultado deve ser sempre interpretado em conjunto com os outros resultados clínicos e laboratoriais.<sup>3</sup>

A ADA é um marcador de tuberculose cuja atividade nos fluidos corporais se encontra relacionada com o número, maturação e nível de estimulação dos linfócitos. Encontra-se aumentada em fluidos cuja acumulação resulte de situações de infecção, doenças reumatológicas e doenças linfoproliferativas.<sup>7</sup> Na tuberculose peritoneal, o seu aumento pode resultar da ativação das células T em resposta aos antígenos das micobactérias.<sup>2</sup> A determinação da ADA no líquido ascítico apresenta uma sensibilidade e uma especificidade relatadas de 100% e de 97%, respetivamente.<sup>6</sup> Considera-se um valor de ADA no líquido ascítico igual ou superior a 30 U/l como nível limiar ideal para se obterem os melhores resultados.<sup>1</sup> Níveis de ADA séricos superiores a 54 U/l são sugestivos de tuberculose e a razão entre a ADA no líquido ascítico e no soro encontra-se habitualmente aumentado nestes doentes, sendo sugestivo de tuberculose peritoneal quando superior a 0,984.<sup>21</sup> Hillebrand et al. (1996) e Sathar et al. (1995) demonstraram que a sensibilidade da ADA estava significativamente diminuída nos doentes com cirrose hepática de base, todavia tal não se verificou nos estudos realizados mais recentemente (Saleh et al., 2012).<sup>7</sup> Burges et al. concluíram que nos doentes com cirrose concomitante, esta não deve limitar a utilidade diagnóstica da ADA.<sup>6;8;13;</sup> Neste doente, constatou-se um valor de ADA sérica de 130 U/l e no líquido ascítico de 48,8 U/l, com uma razão de 0,38. Dada a elevada especificidade deste

marcador, os valores obtidos contribuíram em grande parte para o diagnóstico presuntivo de tuberculose peritoneal.

Em relação aos exames de imagem, apenas um terço dos casos de tuberculose peritoneal apresentam evidência clínica e/ou radiológica de tuberculose pulmonar<sup>3</sup> e a coexistência de doença pulmonar ativa é rara.<sup>1</sup> Assim sendo, a presença de uma radiografia de tórax normal, tal como aconteceu neste doente, não permite a exclusão deste diagnóstico.<sup>10</sup> A ecografia e a TC abdominais são importantes como exames auxiliares de diagnóstico<sup>10</sup>, apesar de não permitirem a sua confirmação. Os resultados obtidos na TC abdominal são similares aos achados ecográficos descritos na literatura, contudo a TC parece fornecer dados mais objectivos.<sup>15</sup> Os principais sinais na TC são ascite (tipicamente de alta densidade), gânglios linfáticos calcificados ou com centro hipodenso (correspondendo a material caseoso) e margens hiperdensas, espessamento do mesentério e do epíplon, espessamento do peritoneu e aglutinação das ansas intestinais.<sup>2</sup>

Atualmente, o teste que isoladamente apresenta maior sensibilidade diagnóstica para tuberculose peritoneal é a biopsia do peritoneu, permitindo um diagnóstico presuntivo em 85 a 95% dos casos.<sup>8</sup> Todavia, tal método requer a realização de um procedimento invasivo que, para além de poder não estar disponível em todos os hospitais, pode não ser tolerado por todos os doentes, nomeadamente doentes como este que apresentem outras comorbilidades, podendo estar associado a taxas de morbilidade e mortalidade mais elevadas.<sup>6;7;13</sup> As biopsias são obtidas por laparotomia e, idealmente, por laparoscopia (peritoneoscopia), devendo ser efetuadas em zonas do peritoneu com lesões nodulares<sup>10</sup> e posteriormente examinadas em meios de cultura apropriados.<sup>1</sup> Uma das grandes vantagens deste exame é a rapidez do diagnóstico, ao invés dos estudos microbiológicos convencionais.<sup>10</sup> A aparência típica observada na laparoscopia inclui a presença de ascite, múltiplos nódulos amarelados (ou tubérculos) no peritoneu visceral e parietal, aderências peritoneais e peritoneu hiperemiado.<sup>10</sup> As complicações das biopsias por laparoscopia rondam os 2,7%, sendo as mais comuns perfurações intestinais, infecção e hemorragia, apresentando uma taxa de mortalidade na ordem dos 0,04%. Embora o teste de diagnóstico ideal requeira a demonstração da micobactéria, a aparência laparoscópica característica, por si só, pode ser suficiente para o diagnóstico de tuberculose peritoneal.<sup>1</sup>

Em jeito de conclusão, perante o quadro clínico do doente, caracterizado por ascite e febre prolongadas e com uma evolução insidiosa, bem como o conjunto de testes IGRA positivo e elevação da ADA sérica e do líquido ascítico, é assumida a possibilidade de tuberculose peritoneal e iniciada terapêutica antibacilar empírica, mesmo na ausência de isolamento do *M. tuberculosis*. Recorrer a outros métodos mais invasivos para confirmar a suspeita diagnóstica poderia colocar este doente sob maior risco de morbilidade e mortalidade, dado o seu estado debilitado derivado das inúmeras comorbilidades por ele apresentadas. No entanto, a evolução favorável do doente após instituição da terapêutica antibacilar, com resolução da ascite e da febre, constitui um critério definitivo para o diagnóstico de tuberculose peritoneal.

#### **4. Agradecimentos**

À professora Doutora Helena Cortez-Pinto, pela sua disponibilidade e orientações essenciais para a realização deste trabalho.

Ao André, pela presença e apoio constante.

À Patrícia, pelo companheirismo ao longo do nosso percurso académico.

Aos meus pais.

#### **5. Bibliografia**

1. Sanai, F. M., and Bzeizi K. I. (2005) Systematic review: tuberculous peritonitis – presenting features, diagnostic strategies and treatment. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 22: 685-700.
2. Guirat, A., Koubaa M., Mzali R., Abid B., Ellouz S., Affes N., Jemaa M., Frikha F., Amar M., and Beyrouiti M. (2011) Peritoneal tuberculosis. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology* 35, 60-69.
3. Mimidis, K., Ritis K., and Kartalis G. (2005) Peritoneal tuberculosis. *Annals of Gastroenterology* 18(3):325-329.
4. Portugal, Infecção VIH, SIDA e Tuberculose em números – 2014. Disponível em: <https://www.dgs.pt/paginas-de-sistema/saude-de-a-a-z/tuberculose1/relatorios.aspx>.



5. Shimozuma, Y., Ito T., Ishii S., Inokuchi M., Uchikoshi M., Oyama M., Hiroishi K., and Imawari M. (2009) Case report Two cases of tuberculous peritonitis with liver cirrhosis complicated by refractory ascites. *Clinical Journal of Gastroenterology* 2:300-305.
6. Liao, Y., Wu C., Lee S., Lee C., Yang S., Chang C., and Lee T. (2012) Adenosine deaminase activity in tuberculous peritonitis among patients with underlying liver cirrhosis. *World Journal of Gastroenterology* 18(37): 5260-5265.
7. Tao, L., Ning H., Nie H., Guo X., Qin S., and Jiang H. (2014) Diagnostic value of adenosine deaminase in ascites for tuberculosis ascites: a meta-analysis. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 79 102-107.
8. Burgess, L. J., Swanepoel C. G., and Taljaard J. J. F. (2001) The use of adenosine deaminase as a diagnostic tool for peritoneal tuberculosis. *Tuberculosis* 81 (3), 243-248.
9. Kashyap, R., Saha S., Nagdev K, Kelkar S., Purohit H., Taori G., and Dagainawala H. (2010) Diagnostic markers for tuberculosis ascites: a preliminary study. *Biomarker Insights* 2010:5 87-94.
10. Chow, K. M., Chow V. C., and Szeto C. C. (2003) Indication for peritoneal biopsy in tuberculous peritonitis. *The American Journal of Surgery* 185 567-573.
11. Awasthi, S., Saxena M., Ahmad F., Kumar A., and Dutta S. (2015) Abdominal tuberculosis: a diagnostic dilemma. *Journal of Clinical and Diagnostic Research* Vol-9(5): EC01-EC03.
12. Houston, A., and Macallan D. (2014) Extrapulmonary tuberculosis. *Medicine* 42:1.
13. Shen, Y., Wang T., Chen L., Yang T., Wan C., Hu Q., and Wen F. (2013) Diagnostic accuracy of adenosine deaminase for tuberculous peritonitis: a meta-analysis. *Archives of Medical Science* 9, 4:601-607.
14. Shen, Y., Wang T., Chen L., Yang T., Wan C., Hu Q., and Wen F. (2013) Diagnostic accuracy of adenosine deaminase for tuberculous peritonitis: a meta-analysis. *Archives of Medical Science* 9, 4:601-607.
15. Shen, Y., Wang T., Chen L., Yang T., Wan C., Hu Q., and Wen F. (2013) Diagnostic accuracy of adenosine deaminase for tuberculous peritonitis: a meta-analysis. *Archives of Medical Science* 9, 4:601-607.
16. Sanches, I., Carvalho A., and Duarte R. (2015) Who are the patients with extrapulmonary tuberculosis? *Portuguese journal of pulmonology* 21(2):90-93.

17. Dharwadkar, K., and Bijoor A. (2013) Usefulness of serum ascites cholesterol gradient (SACG), total protein (TP) ratio and serum ascites albumin gradient (SAAG) in differentiating tuberculous ascites and cirrhotic ascites. *International Journal of Medical Science and Public Health* Vol 2 Issue 4.
18. Aabye, M., Ravn P., PrayGod G., Jeremiah K., Mugomela A., Jepsen M., Faurholt D., Range N., Friis H., Changalucha J., and Andersen A. (2009) The Impact of HIV infection and CD4 Cell Count on the Performance of an Interferon Gamma Release Assay in Patients with Pulmonary Tuberculosis. *PLoS ONE* 4(1): e4220.
19. Su, S., Qin S., Guo X., Luo W., and Jiang H. (2013) Assesment by meta-analyses of interferon-gamma for the diagnosis of tuberculous peritonitis. *World Journal of Gastroenterology* 19(10): 1645-1651.
20. Huang, L., Xia, H., and Zhu, S. (2014) Ascitic fluid analysis in the differential diagnosis of ascites: focus on cirrhotic ascites. *Journal of clinical and translational hepatology* vol 2 58-54.
21. Bhargava, D., Gupta M., Nijhawan S., Dasarathy S., and Kushwaha A. (1990) Adenosine deaminase (ADA) in peritoneal tuberculosis: Diagnostic value in ascitic fluid and serum. *Tubercle* 71(2):121-6.